

JELIS メガスタディ登録センターを通じての経験

折笠秀樹¹⁾, 橋本 恵¹⁾, JELIS Study Group

¹⁾ 富山医科薬科大学 統計・情報科学

1. はじめに

JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) は、商品名エバデルという高脂血症薬の市販後臨床試験^{1,2)}の一つである。近年見直されている、魚油の EPA という薬剤に関する介入研究である。無作為割付けを伴った比較試験 (RCT: Randomized Controlled Trial) である。治療法に関する研究では、この RCT は最高位のエビデンス (EBM^{3,4)} においては) に位置付けられている。従来は市販後にこうした RCT が行われるのは少なかったが、5 年位前に厚生省が研究班を設けた頃より、次第に行われるようになってきた¹⁾。

JELIS 研究では、単にコレステロール値を下げることを目標にするのではなく、心筋梗塞や脳梗塞などの血管系疾患、および死亡を減らすことができるかを見ようとしている点が重要なポイントである。そのために、大規模 (12,600 例解析可能を目標) で長期間 (5 年間) の追跡を伴うようになったのである。症例数の大きな大規模研究のことをメガスタディと呼んでいる。

第3の意義としては、このような製薬企業がスポンサーしている臨床試験の中央登録の部分で大学が受託し、その中で情報交換し合うという試みがユニークな点である。欧米ではすでに10年以上、このようなセンターを設けて共同研究してきた。米国ではコーディネーティングセンターと呼ぶことが多いが、英国では臨床試験部 (Clinical Trials Unit) という名称で大学内に置かれているようである。

この JELIS 研究を受託し始めたのは1996年後半のことなので、早3年になろうとしている。これまでも JELIS 研究の中間報告をしてきたが⁵⁻⁹⁾、ここではもう少し現場における事例をまじえて報告する。

2. JELIS 研究計画

JELIS 研究は、高脂血症患者 (男性は40歳以上、女性は閉経後) を対象にして、現在広く使われているスタチン系薬剤をベースにし、それに EPA を上乗せするか否かの2群比較をしている。どちらの群に割り当てるかは、バイアス (恣意) が入らないように、中央で確率的に行っている。

また、対象は2群に層化された。それは、過去に虚血性心疾患に罹ったことのある者 (二次予防の層) と、そうでなくて単に脂質値が高い者 (一次予防の層) である。本試験に登録されると、その後5年間にわたって追跡される。同時に、その間割り当てられた群を守らないといけない。たとえば、EPA を投与しない群 (Control 群) に割り当てられたら、5年間 EPA を投与しては

いけない。また、たとえ回復しても、定期的に病院へ通わなければならない。研究であるので、ある程度縛りはかかる。縛りを厳しくすると皆脱落していくし、甘すぎると単なる調査に他ならなくなるため、そのラインをどこにするのかは相当議論した。

評価項目（エンドポイントというが）は、主要なものとして心血管系死亡・悪化（Cardiovascular mortality and morbidity）とした。副次的なものとして、総死亡（total mortality）、脂質値、脳卒中などを設けた。もちろん、安全性には注意して、途中でモニターしながら進める体制を取った。

サブスタディとして、本試験に関与している医師およびその患者家族に協力してもらい、臨床試験に関する意識調査も実施した^{8,10)}。

3. JELIS 現状

1996年11月に登録割付けが開始され、1999年3月で一次予防層の登録を閉じた。二次予防の層も1999年9月末日でもって登録を終える予定になっている。8月15日現在までの登録症例の累積推移を図1に示した。予想通り、中間当たりでリクルートが急進している。現在では、約18,000症例が仮登録されている。仮登録と言ったのは、もし短期に脱落したり、あとで不適格が判明したり、登録票の提出なき症例は登録を抹消するためである。最終的には、15,000症例くらいが本登録対象になるのではないかと想像する。

2～3名の者が常時、富山医科薬科大学内に設置されたJELIS コーディネーティングセンター、登録及び割付けの業務を実施してきた。多い月では、月間1,159症例もの登録を受け付けたこともあった。週5日体制で行っていたので、1日平均でみると50症例にも達したことになる。

4. JELIS 実務経験

1996年11月より学内のコーディネーティングセンター（統計・情報科学教室内）で、JELIS 登録割付けを行ってきたわけであるが、実際の登録割付けの作業を通して気づいた点を述べる。

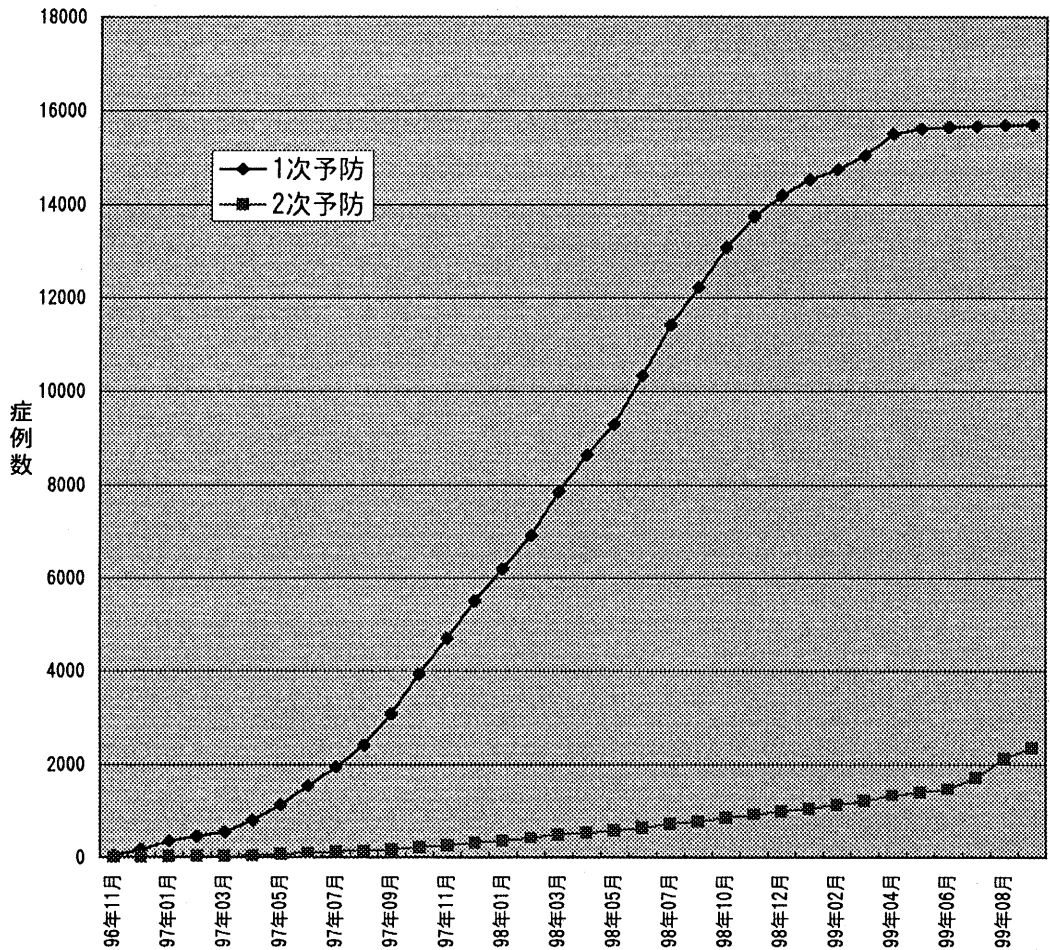
4. 1 登録作業とACCESS プログラム

コーディネーティングセンターにおける主な業務は、病院の医師などからの症例登録依頼に基づく割付け作業である。その他の業務としては、不備、脱落症例、登録不可症例等の管理が挙げられる。

症例登録は、フリーダイヤルによる電話、FAX、そして郵送という3つの方法で依頼がセンターに直接来る。無作為割付けは、予め作成された割付け表に基づき行われる。それは、SAS Proc PLANで作成されたものを、データベースソフトであるACCESSで作成された割付けシステムに組み込んでおき、症例が登録されるごとに更新していく仕組みになっていた。

また、ACCESSによって設計されたプログラムにより、割付け、不備登録、データ管理も行ってきた。データはコード化して保存しておいたので、検索や登録作業等を容易に行うことができた。

図 1. JELIS 研究への登録症例の累積推移状況



ACCESSを使用するメリットとしては、クエリー等によって指定されたデータを抽出処理できることが、1番のメリットとしてあげられる。また、データ検索等扱いが容易である。その他、データ集計等の作業においては、EXCELを利用してきた。簡単なグラフ作成等であれば十分対応できた。

4. 2 同意の取得について

同意の取得方法には、文章同意と口頭同意の2種類がある。文書同意と口頭同意の比率はスタート時(97年11月)は文書同意52%、口頭同意48%と、約半々であったが、現在(99年8月)では

文書同意72%，口頭同意28%となっている（表1，図2）。スタート時と比較するとかなり文書同意の比率が上がってきてはいるが，1998年4月に厚生省がGCP（Good Clinical Practice）により文書同意の義務付けを行った後も^{1,11)}，約3割近くが口頭での同意取得を行っている。GCP施行前（98年11月～98年3月）と施行後（98年4月～99年8月）の同意取得方法の比率を比較すると，ほとんど変化は見られなかった（表2）。

表1. 文書同意と口頭同意の経年変化状況

99年8月15日現在

年 月	文 書 同 意		口 頭 同 意		合 計
	同意数	比率(%)	同意数	比率(%)	
96 年 11 月	26	52	24	48	50
96 年 12 月	78	58	57	42	135
97 年 01 月	117	60	77	40	194
97 年 02 月	50	50	50	50	100
97 年 03 月	71	69	32	31	103
97 年 04 月	177	68	85	32	262
97 年 05 月	252	72	99	28	351
97 年 06 月	314	72	123	28	437
97 年 07 月	319	74	110	26	429
97 年 08 月	33	68	154	32	487
97 年 09 月	481	68	228	32	709
97 年 10 月	606	68	282	32	888
97 年 11 月	555	68	260	32	815
97 年 12 月	606	72	240	28	846
98 年 01 月	513	70	222	30	735
98 年 02 月	576	75	195	25	771
98 年 03 月	680	68	327	32	1,007
98 年 04 月	600	73	221	27	821
98 年 05 月	478	68	223	32	701
98 年 06 月	765	69	348	31	1,113
98 年 07 月	771	67	378	33	1,149
98 年 08 月	608	71	250	29	858
98 年 09 月	634	75	216	25	850
98 年 10 月	590	78	171	22	761
98 年 11 月	360	73	133	27	493
98 年 12 月	320	80	81	20	401
99 年 01 月	216	74	75	26	291
99 年 02 月	300	79	79	21	379
99 年 03 月	412	70	176	30	588
99 年 04 月	151	82	33	18	184
99 年 05 月	86	80	22	20	108
99 年 06 月	175	67	88	33	263
99 年 07 月	297	66	151	34	448
99 年 08 月	162	72	64	28	226
合 計	12,045	71	4,971	29	17,016

図2. 文書同意と口頭同意の累積割合状況

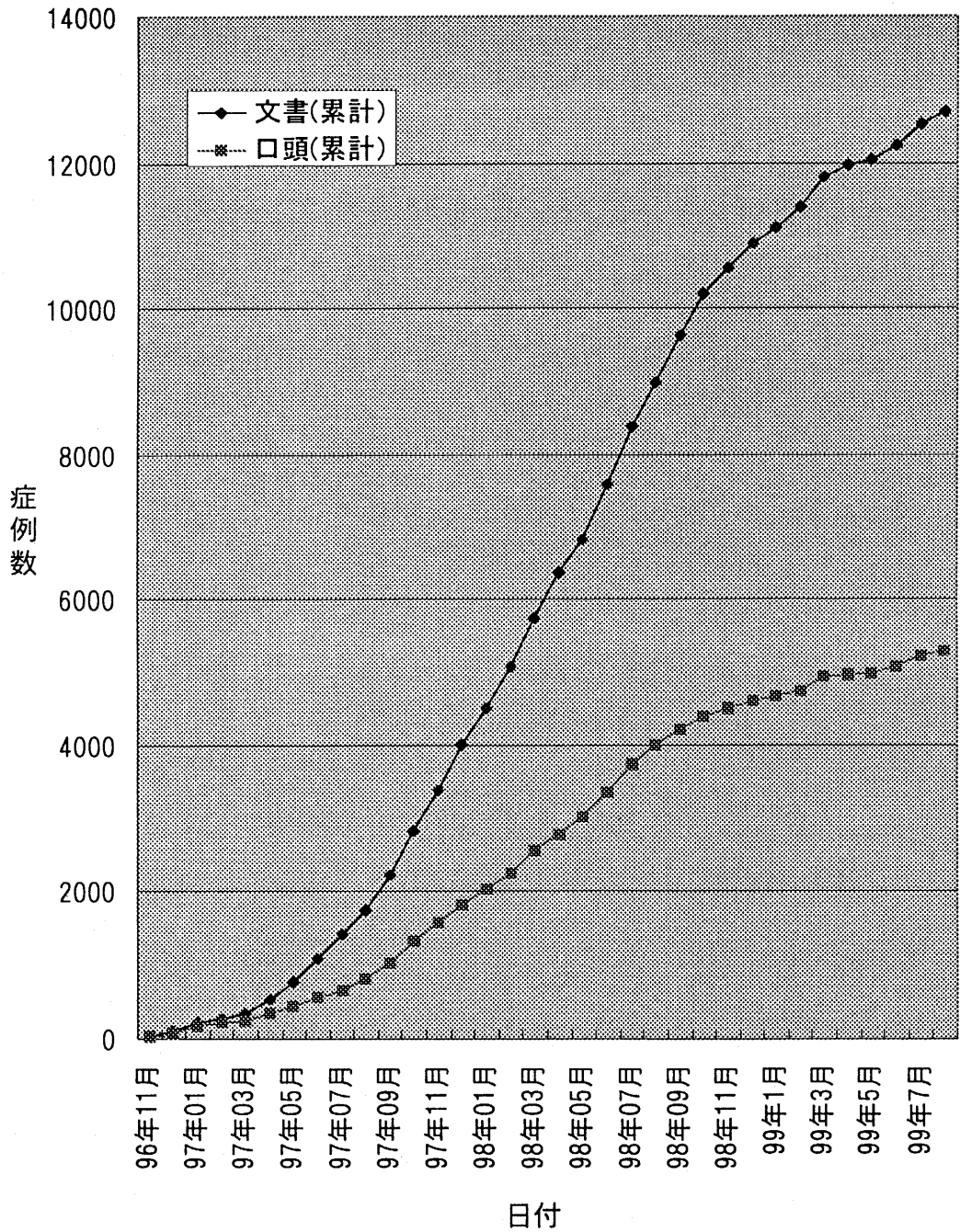


表 2. GCP 施行に伴う文書同意割合の変化

	文 書 同 意	口 頭 同 意
GCP 施 行 前	69 %	31 %
GCP 施 行 後	72 %	28 %

4. 3 割付け依頼票不備について

割付け依頼票不備というのは、コーディネーティングセンターに送られてきた依頼票が未記入だったもの、誤ったデータが記入してあったものを指す。不備の大半は記入もれである。その一覧を表 3 に示す。

表 3. 割付け依頼票不備の内容と件数（重複を許す）

99年 8 月15日現在

不 備 と 内 容	件 数	(割合)
同 意 取 得	1,977	(24.2%)
F A X 番 号	1,748	(21.4%)
生 年 月 日	1,734	(21.2%)
エ リ ア コ ー ド	1,521	(18.6%)
T E L 番 号	859	(10.5%)
施 設 コ ー ド	830	(10.2%)
回 答 希 望 時 期	813	(9.9%)
そ の 他	787	(9.6%)
予 防 の 分 類	752	(9.2%)
記 入 年 月 日	699	(8.6%)
カ ル テ 番 号	620	(7.6%)
血 清 T C 値	502	(6.1%)
医 師 コ ー ド	472	(5.8%)
患 者 イ ニ シ ャ ル	375	(4.6%)
除 外 項 目 の 確 認	346	(4.2%)
同 意 取 得 日	279	(3.4%)

現在までに送付されてきた割付け依頼票のうち、全く不備の無かったものは16,280件、不備のあったものは8,173件を占めた。不備のなかで最も多かったのが同意取得方法、次いで生年月日であった。同意取得方法の場合、記入漏れがほとんどである。生年月日の場合は和暦を西暦に換算する際の計算ミス、未記入、プロトコル違反（年齢制限オーバー）が大半を占めた。このような不備については、依頼をしてきた医師などに直接電話・ファックスで確かめてから、割付けを実施した。

このように不備はいろいろあるが、電話で即時の割付けの場合には、その場で確認できるので、理論的には不備はなくなる。不備は、ファックスと郵送の場合がほとんどである。不備が生じる原因の一つに、割付け依頼票の書式があるように思われる。たかが依頼票とばかりせず、現場を予想して慎重にデザインしておくことが肝要である。

不備のあるものに関しては、コーディネーティングセンターもしくは施設担当モニターを通して、病院医師などに問い合わせを行っているが、しばしば「どこにそのような記入欄があったのか」という質問を受けた。これは割付け依頼票が記入する側にとって、使い辛いものであることを示していると思われる。

不備発生の原因としてもう一つ考えられるのは、プロトコルが十分な理解されていないということである。これは問い合わせ電話のやりとりの中で分かることであるが、記入者がプロトコルを把握していないために、基準外のデータ値であってもそのまま記入してしまっている。たとえば、プロトコルでは総コレステロール（TC）値250mg/dL以上と規定しているのに、平気で245mg/dLと記載して登録依頼が来るのである。

不備に関しては、事務的な問題点が多く絡んでいるように思われる。何らかの処置を取ること、医師、モニター、そして私たちコーディネーティングセンターの負担を軽くすることは可能と思われる。

4. 4 登録不可症例について

登録不可症例とは、割付け依頼票を送付したにもかかわらず、何らかの不適格要因があり登録できなかった症例を指す。これは割付け依頼総数の2.2%を占めた。通常の臨床試験に比べると、格段に少ないと思われる。あらかじめ、十分適格条件を点検してから依頼しているのと、適格条件があまり厳しくなかったことが要因であろう。登録できなかった理由の内訳を表4に示した。

登録できなかった理由として一番多かったのは、年齢が基準外というものであった。プロトコルでは、男性が40～75歳、女性が閉経後～75歳となっていた。登録不可症例の多くを占めたのが、75歳以上での割付け依頼であった。また女性の場合、未閉経、閉経の確認が取れないというものも見られた。次いで多かったのは、TC値が基準外という症例であった。本研究では、TC値250mg/dL以上で登録可能となるが、それ未満の値をもった登録依頼が多く見られた。その他、目立つ症例としては研究デザインを熟知していないゆえのものがあつた。たとえば、本研究は確率的にどちらの群（EPA群またはControl群）かを、条件確認後に割付けることになっているのに、登録の段階で先にEPA群に絶対割付けしてくださいと依頼してくることがしばしば

表 4. 割付登録不可症例の理由別件数

99年 8月15日現在

割付依頼数 18,453 件
 割付数 18,049 件 (97.8%)
 除外数 404 件 (2.2%)

除 外 理 由	件数	備 考
年 齢 が 基 準 外	223	男性は40～75歳，女性は閉経後～75歳が基準
TC 値 が 基 準 外	95	250mg/dl 以上が基準
割付け回答を指定	25	割付け依頼票に割付け回答が記入してある，既に投薬開始，等
未休薬・休薬不可能	21	前治療薬使用歴 6 ヶ月以上の場合は，休薬が必要
参 加 拒 否	16	同意取得後に，患者が試験参加拒否（割付け前）
同 意 な し	5	同意を取らずに割付け依頼
重複割付け依頼	32	別のエリアコードで，同じ症例の割付け依頼
除 外 項 目 該 当	14	除外項目には該当しないこと
そ の 他	9	患者が入院・通院しなくなったなど
合 計（のべ数）	440	

あった。これについては，本研究ではそういった依頼に応じられないので，丁重にお断りをして登録しなかった。また，事前に（6 ヶ月以上にわたり）高脂血症薬を服用している患者では，一旦その薬剤を休薬してからでないと，本試験に入れなくなっている。ところが，TC 値が高い等の理由で休薬ができないと言ってきたり，休薬できないくらい TC 値が高いので EPA 群にしてほしいという要望が，時折見受けられた。これについても，それでは適格でないので登録不可とした。

4. 5 登録に際して問題となった症例

コーディネーティングセンターで割付けを行う際に，問題となった症例について実例を挙げて説明する。依頼票に EPA 群希望と記入してあったので，電話で確認をすると，「患者が EPA を飲みたがっている」，「TC が高いので EPA を投与したい」という回答を得ることが多々あった。

このような場合は，本試験では先に群指定はできないと説明した。確率的に決まってしまうので，どちらになるかはわからない。もちろん，割付けの仕組みを知っているセンターではわかるが，わからないと答えてきた。その際に，まれにはあるが「意向が通らないなら協力できない」，「もし Control 群になるなら脱落する」という返事も時折あった。群指定ができないことはプロトコールに書かれてあるし，施設を訪問するモニターより説明を聞いているはずであるが，しば

しば起こるトラブルの一つであった。

5. おわりに

EPA 製剤である商品名エパデールに関する市販後臨床試験を本学が受託研究として引き受けて3年近くになるが、そこでの登録・割付け業務において経験したことを具体的に説明した。なお、本試験は1999年9月で登録打ちきりとし、今後は登録票の回収および集計をし、ベースライン結果について国際学会にて報告する予定にしている。最終結果の出るのは、登録打ちきりから少なくとも5年後になるので、こうした受託研究は長丁場である。息の長い研究になるが、こうした受託研究に大学のごときアカデミアも協力して、互いにより良い研究を進めるべきであろう。毎日9時から17時まで、誰かが待機していないといけないので、ある意味ではビジネスライクゆえ少々精神的には辛い思いをした。

最後に、JELIS コーディネーティングセンターで登録・割付けを手伝ってくれた、他のメンバー(宮本, 岡本, 清田, 牧野, 四谷)に、心より感謝いたします。

なお、本研究は持田製薬株式会社の受託研究として実施された。

引用文献

1. 折笠秀樹：医療機関からみた新 GPMSP 市販後臨床試験の実際。「新 GPMSP：市販後調査業務と市販後臨床試験の実際」, 27-53. 東京：技術情報協会, 1998.
2. 折笠秀樹（監訳）：臨床試験とは何か. 東京：南江堂, 1998.
3. 久繁哲徳（監訳）, 鎌江伊三夫, 折笠秀樹, 山本和利, 岡本高宏, 訳：根拠に基づく医療. 東京：薬業時報社, 1998.
4. 名郷直樹：EBM 実践ワークブック. 東京：南江堂, 1999.
5. 折笠秀樹：JELIS 研究の現状, Coordinating center からの報告. *Atherothrombosis*. 1 (1) : 42-44, 1998.
6. 折笠秀樹：JELIS 研究の現状—JELIS 研究の登録割付けにおける現状報告. *Atherothrombosis*. 1 (2) : 43-44, 1998.
7. 折笠秀樹：JELIS 研究の方法論に関する質問に答えて. *Atherothrombosis*. 1 (3) : 39-40, 1998.
8. 折笠秀樹：JELIS 研究の現状報告とアンケートの速報. *Atherothrombosis*. 1 (4) : 49-52, 1998.
9. 折笠秀樹：JELIS 研究の一次予防パートの患者記録をおえて. *Atherothrombosis*. 2 (2) : 41-44, 1999.
10. 折笠秀樹, 横山光宏, JELIS Study Group：臨床試験における医師患者アンケート. *臨床薬理* 30 (1) : 53-54, 1999.
11. 折笠秀樹：臨床試験のやり方が変わる. 富山医科薬科大学一般教育研究紀要. 21 : 25-31, 1998.